

# **SKRIPSI**

**LINDA INDRIANI**

**UJI STABILITAS VITAMIN C PADA SEDIAAN  
MINUMAN SODA BERVITAMIN DENGAN  
METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA  
TINGGI (KCKT)**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG  
2017**

**Lembar Pengesahan**

**UJI STABILITAS VITAMIN C PADA SEDIAAN MINUMAN  
SODA BERVITAMIN DENGAN METODE  
KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI (KCKT)**

**SKRIPSI**

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada  
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Malang  
26 Juli 2017**

**Oleh :**

**LINDA INDRIANI  
NIM: 201310410311261**

**Disetujui Oleh :**

**Pembimbing I**



**Drs. H. Achmad Inoni, Apt.**

**Pembimbing II**



**Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt.  
NIP. 11216120589**

**Lembar Pengujian**

**UJI STABILITAS VITAMIN C PADA SEDIAAN  
MINUMAN SODA BERVITAMIN DENGAN  
METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA  
TINGGI (KCKT)**

**SKRIPSI**

**Telah Diuji dan Dipertahankan di Depan Tim Penguji Pada Tanggal 26 Juli  
2017**

**Oleh :**

**LINDA INDRIANI**

**NIM : 201310410311261**

**Disetujui Oleh :**

**Penguji I**



**Drs. H. Achmad Inoni, Apt.**

**Penguji II**



**Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt.  
NIP. 112.1612.0589**

**Penguji III**



**Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt.  
NIP. 114.0804.052**

**Penguji IV**



**Dian Ermawati, S.Farm., M.Farm., Apt.  
NIP. 112.0907.0480**

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur Allhamdulillah kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan ridho-Nya maka penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Stabilitas Vitamin C pada Sediaan Minuman Soda Bervitamin Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)” dengan baik dan tepat pada waktunya. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi dari Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Penulis menyadari bahwa skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik berkat petunjuk dan saran yang diberikan oleh dosen pembimbing, dosen penguji dan dorongan dari orang-orang tersayang. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Drs. H. Achmad Inoni, Apt. selaku dosen pembimbing 1 yang telah memberikan bimbingan, masukan dan arahan kepada penulis dengan begitu sabar.
2. Engrid Juni Astuti, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing 2, terima kasih atas ilmu, perhatian dan kesabaran yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Sovia Aprina B. S.Farm, M.Si,Apt. dan Dian Ermawati, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran sehingga tugas akhir ini menjadi lebih baik.
4. Dekan Fakultas Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, Yoyok Bakti Prasetyo, S.Kep., M.Kep., Sp.Kom atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program sarjana.
5. Ketua program studi farmasi, Nailis Syifa', S.Farm., M.Sc.Apt yang selalu memberikan semangat untuk dapat menyelesaikan perkuliahan ini.
6. Ibu Agustin Rafikayanti, S.Farm. selaku dosen wali yang telah memberikan banyak bantuan pada penulis.
7. Seluruh staf pengajar Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan ilmu pada penulis selama masa perkuliahan.

8. Dosen Laboratorium, terima kasih telah membantu penulis selama melakukan penelitian.
9. Laboran Mbak Meta yang sudah banyak membantu penulis di laboratorium.
10. Orang tua penulis : Ayah Wiyoto dan Ibu Suyanti serta adik Dio Widyantoro yang selalu mendukung dalam berbagai keadaan, memberikan motivasi, dukungan moral, materi, serta doa demi keberhasilan dan keselamatan selama menempuh studi.
11. Setyo Herlambang, A.Md. yang telah menjadi tempat menghilangkan kebosanan dikala penulis sudah merasa drop mengerjakan tugas akhir ini, dukungan mental dan doa selama proses penyelesaian skripsi ini.
12. Saudara seperjuangan Olivia, Iid, Ria, Vivi, Yuni, dan Dini yang telah sabar, menerima segala kekurangan dan selalu memberi dukungan dari awal semester hingga tugas akhir ini terselesaikan.
13. Teman-teman di tempat perantauan seangkatan “Farmasi 2013”, terimakasih telah memberikan banyak pengalaman dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini, semoga kita semua menjadi orang-orang sukses.
14. Dan semua pihak yang telah memberi bantuan kepada penulis baik langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan tugas akhir ini.

Akhirnya, dengan segala kerendahan hati penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan-kekurangan, sehingga penulis mengharapkan adanya saran dan kritik yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.

Malang, 26 Juli 2017



Linda Indriani

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGUJIAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Vitamin C .....	5
2.1.1 Definisi Vitamin C .....	5
2.1.2 Sifat Fisika Dan Kimia .....	5
2.1.3 Stabilitas Vitamin C .....	6
2.1.4 Manfaat Vitamin C .....	7
2.1.5 Toksikologi .....	10
2.1.6 Bentuk Sediaan Vitamin C .....	10
2.1.7 Metode Pengujian Vitamin C .....	11
2.2 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) .....	11
2.2.1 Komponen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi .....	12
2.2.2 Parameter dalam Kromatografi Cair Kinerja Tinggi .....	17
2.3 Validasi Metode Analisis .....	23
2.3.1 Parameter Validasi .....	23

<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	26
3.1 Kerangka Konseptual .....	26
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual .....	27
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	28
4.1 Jenis Penelitian dan Sampel .....	28
4.1.1 Jenis Penelitian.....	28
4.1.2 Sampel.....	28
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	28
4.2.1 Tempat Penelitian.....	28
4.2.2 Waktu Penelitian .....	28
4.3 Alat dan Bahan.....	28
4.4 Prosedur Kerja.....	29
4.4.1 Pembuatan Larutan Baku Induk Vitamin C .....	29
4.4.4 Penyiapan Sampel .....	30
4.5 Prosedur Analisis .....	31
4.5.1 Penyiapan Alat KCKT .....	32
4.5.2 Optimasi Panjang Gelombang Maksimum .....	32
4.5.3 Optimasi Kondisi KCKT.....	32
4.5.4 Analisis Uji Kualitatif .....	32
4.5.5 Analisis Uji Kuantitatif .....	33
4.6 Prosedur Validasi .....	34
4.6.1 Prosedur Akurasi .....	34
4.6.2 Prosedur Presisi .....	34
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b> .....	35
5.1 Jumlah Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	35
5.2 Hasil Pembuatan Larutan Baku Induk Vitamin C.....	35
5.2.1 Hasil Pembuatan Larutan Baku Kerja Vitamin C .....	35
5.3 Hasil Sampel .....	35
5.4 Hasil Optimasi Kondisi KCKT .....	36
5.4.1 Hasil Optimasi Panjang Gelombang Maksimum.....	36
5.4.2 Hasil Optimasi Fase Gerak.....	37
5.5 Hasil Analisis Data.....	38

5.5.1	Analisis Data Uji Kualitatif.....	38
5.5.2	Analisis Data Uji Kuantitatif.....	40
5.5.3	Hasil Penentuan Limit of Detection dan Limit of Quantitation.....	41
5.5.4	Hasil Perhitungan Kadar .....	41
5.6	Hasil Validasi .....	43
5.6.1	Presisi .....	43
5.6.2	Akurasi .....	44
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>		<b>45</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>51</b>
7.1	Kesimpulan .....	51
7.2	Saran .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>57</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Deret Eluotropik Pelarut-Pelarut untuk KCKT .....	14
II.2 Rentang Perolehan Kembali Analit dalam Beberapa Konsentrasi .....	24
V.1 Area Sampel pada Penyimpanan Suhu Ruangan.....	36
V.2 Area Sampel pada Penyimpanan Suhu Lemari Pendingin .....	36
V.3 Optimasi Fase Gerak.....	37
V.4 Analisis Data Baku Pembanding Vitamin C .....	38
V.5 Analisis Data Uji Kualitatif Sampel Penyimpanan pada Suhu Ruang .....	39
V.6 Analisis Data Uji Kualitatif Sampel Penyimpanan pada Suhu Dingin.....	39
V.7 Konsentrasi dan Area Baku Kerja Vitamin C .....	40
V.8 Penentuan Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi .....	41
V.10 Analisis Data Uji Kuantitatif Penyimpanan Suhu Ruang.....	42
V.11 Analisis Data Uji Kuantitatif Penyimpanan Suhu Lemari Pendingin .....	42
V.12 Hasil Uji Presisi .....	44
V.13 Hasil Uji Akurasi .....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Vitamin C.....	5
2.2 Oksidasi Asam L-askorbat.....	6
2.3 Struktur Dehydroascorbic Acid .....	7
2.4 Proses Pembentukan Kolagen .....	9
2.5 Diagram Kromatografi Cairan Kinerja Tinggi atau HPLC.....	12
2.6 Kromatogram yang Diperoleh dari Analisis KCKT .....	18
2.7 Penentuan Selektifitas .....	19
2.8 Penentuan Resolusi .....	21
2.9 Tiga Jenis Bentuk Puncak.....	21
2.10 Pengukuran Derajat Asimetris Puncak.....	22
3.1 Bagan Alir Kerangka Konseptual .....	26
5.1 Hasil Spektrum Baku Kerja Vitamin C Menggunakan KCKT .....	36
5.2 Kromatogram Fase Gerak .....	37
5.3 Kurva Regresi Area Vitamin C.....	40
5.4 Grafik Kadar Vitamin C Disimpan pada Suhu Ruangan .....	43
5.5 Grafik Kadar Vitamin C Disimpan pada Suhu Lemari Pendingin .....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar Riwayat Hidup .....	57
2. Perhitungan Kadar Baku Induk dan Baku Kerja Vitamin C .....	58
3. Kromatogram Hasil Penyuntikan Larutan Vitamin C .....	59
4. Kromatogram Hasil Penyuntikan Sampel Suhu Ruangan.....	63
5. Kromatogram Hasil Penyuntikan Sampel Suhu Dingin .....	78
6. Perhitungan Untuk Mencari Kadar Vitamin C dalam Sampel .....	93
7. Perhitungan Akurasi .....	104
8. Daftar Nilai r Tabel Product Moment .....	105
9. Surat Permohonan Ijin Peminjaman Laboratorium.....	106
10. Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	107
11. Sertifikasi Sediaan Vitamin C .....	108

## DAFTAR PUSTAKA

- Adikwu E, Deo O., 2013. Pharmacology & Pharmacy: **Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid)**. Edisi ke-4. Hal : 84-92.
- Andarwulan N, Kurniasih D, Apriady R. A, Rahmat H, Roto A. V dan Bolling B. W., 2012. Polyphenols, Carotenoids, and Ascorbic Acid in Underutilized Medicinal Vegetables. **Journal of Functional Foods** (4): 339- 347.
- Anonim., 2014. **Farmakope Indonesia**. Edisi ke-V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal: 142-143, 149, 583.
- Akhilender., 2003. **Dasar-Dasar Biokimia I**. Erlangga : Jakarta.
- AOAC., 2002. **Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals**. Available from: <http://www.aoac.org/Docs/StandardsDevelopment/GuidelinesDietarySupplements.pdf>.  
[Accessed 01 Juni, 2017]
- CDER (Center for Drug Evaluation and Research)., 1994. Reviewer Guidance : **Validation of Chromatographic Methods**. Analytical Methods Technical Committee of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMCCC).
- Chebrolu K.K, Jayaprakasha G.K, Yoo K.S, Jifon J.L dan Patil B.S., 2012. An Improved Sample Preparation Method for Quantification of Ascorbic Acid and Dehydroascorbic Acid by HPLC. **LWT-Food Science and Technology** (47): 443-449
- Deman, J.M., 1997. In: Padmawinata, K (ed.). **Kimia Makanan**. Edisi 2. ITB press : Bandung. pp. 411-413.
- Dirjen BPOM., 1995. **Farmakope Indonesia**. Edisi IV. Dep Kes RI : Jakarta.
- Dolan, J.W., 2003. Why Do Peaks Tail? **LC GC North America**, Vol. 21 No. 7, pp. 612-616.
- Dorland., 2009. **Kamus Kedokteran Dorland**. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ermer, J., dan Miller, J.H., 2005. **Method Validation in Pharmaceutical Analysis**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Halaman 171. ISBN :3-527-31255-2.

- Febrianti N, Yuniarto I dan Dhaniaputri R., 2015. Kandungan Antioksi dan Asam Askorbat pada Jus Buah-buahan Tropis. **Jurnal BIOEDUKATIKA** Vol. 3 (1): 6-9.
- Fernandes, D., 2006. Vitamin C. Stanford: **Stanford University**. Hal 211-214.
- Gandjar, I., G., Rohman, A., 2011. **Kimia Farmasi Analisis**. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal 378-393.
- Goodman A. dan Gilman L., 2006. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: The McGraw-Hill Company.
- Harmita., 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. **Review Artikel. Majalah Ilmu Kefarmasian**. Vol 1(3). hal. 117-135.
- Hendayana, S., 2010. **Kimia Pemisahan Metode Kromatografi dan Elektroforesis Modern**. Remaja rosdakarya : Bandung. Hal 67-93.
- Hinshaw, J.V., 2004. Anatomy of A Peak. **LC GC North America**, Vol. 22 No.3, pp. 252-260.
- Ibrahim, S., 2004. “Berbagai Pendekatan pada Penaksiran Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi Suatu Metode Analisis Instrumen”. **Jurnal Acta Pharmaceutica Indonesia**. 29 (4), pp. 153-159.
- ICH., 1996. **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)**.
- Kazakevich, Y., dan Lobrutto, L., 2007. Introduction. In: Kazakevich, Y., dan Lobrutto, L., editors. **HPLC for Pharmaceutical Scientists**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., pp. 18-19.
- Khomsan, A., 2010. **Pangan dan Gizi untuk Kesehatan**. Raja Grafindo Persada : Jakarta. Hal 140-143.
- Louarme L dan Billaud C., 2012. Evaluation of Ascorbic Acid and Sugar Degradation Products during Fruit Dessert Processing Under Conventional or Ohmic Heating Treatment. **LWT- Food Science and Technology** (49): pp. 184-187.
- Lee, J.S., Kim, J.W., Han, S.H., Chang, I.S., Kang, H.H., Lee, O.S., *et al.*, 2004. The Stabilization of L-ascorbic Acid in Aqueous Solution and Water-in-Oil-in-Water Double Emulsion by Controlling pH and Electrolyte Concentration. **Jurnal Cosmet. Sci.** (55), pp 1-12.
- Maia, A., Baby, A., Yasaka, W., Suenaga, E., Kaneko, T., Velasco, M., 2007. Validation of HPLC Stability-Indicating Method for Vitamin C in Semisolid Pharmaceutical/Cosmetic Preparations with Glutathione and

- Sodium Metabisulfite, as Antioxidants. **Talanta** 71, 639–643. doi:10.1016/j.talanta.2006.05.006.
- Meyer, V.R., 2004. **Practical High-Performance Liquid Chromatography**. 4th Edition. St. Gallen: John Wiley & Sons, Ltd., pp. 7-70.
- Murray RK, Granner DK, Mayes, PA, Rodwell, VW., 2000. **Biokimia Harper**. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal 655.
- Naidu, K. A., 2003. **Vitamin C in Human Health and Disease is Still a Mystery ? An Overview**. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/2/1/7> [Accessed 04 Februari, 2017]
- Ornaf, R.M., dan Dong, M.W., 2005. **Key Concepts of HPLC in Pharmaceutical Analysis**. In: Ahuja, S., dan Dong, M.W., editors. **Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC**. San Diego: Elsevier, Inc., pp. 22-29.
- Padayatty S.J., 2003. **Vitamin C as an Antioxidant : Evaluation of its Role in Disease Prevention**. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569111](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569111) [Accessed 04 Februari, 2017].
- Paramita, O., 2014. Pengaruh Jenis Air Perendam Terhadap Kandungan Vitamin C, Serat, dan Protein Tepung Mangga (*Mangifera indica* L.). **J. Bahan Alam Terbarukan** 2.
- Peake, J. M., 2003. **Vitamin C: Effects of Exercise and Requirement with Training**. Queensland: Human Kinetics Publishers. Available from: <http://www.hms.uq.edu.au/docs/peakePDF/Peake-IJSNEM-2003.pdf> [Accessed 5 April, 2010]
- Putra, De Lux E., 2004. **Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dalam Bidang Farmasi**. Medan: USU Digital Library. Hal 1-8.
- Rachmawati R, Defiani MR, Suriani NL. 2009. Pengaruh Suhu dan Lama Penyimpanan Terhadap Kandungan Vitamin C pada Cabai Rawit Putih (*Capsicum frutescens*). **Jurnal Biologi**. 8(2): 36-40.
- Risnafiani, A.R., Rismawati E., 2015, **Karakterisasi Daun Buncis (*Phaseolus Vulgaris* L) dan Identifikasi Kandungan Senyawa Steroid dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi**. Bandung. ISSN 2460-6472.
- Roth, J.H., dan Blaschke, G., 1998. **Analisis Farmasi**. Penerjemah: Kisman, dkk. Yogyakarta: UGM Press: hal. 355-357.

- Ruiz B.G, Roux S, Courtois F dan Bonazzi C., 2016. Spectrophotometric Method for Fast Quantification of Ascorbic Acid and Dehydroascorbic Acid in Simple Matrix for Kinetics Measurements. **Food Chemistry** (211) : 583-589.
- Sharma, S.R., Poddar, R., Sen, P., Andrews, J.T., 2008. Effect of Vitamin C on Collagen Biosynthesis and Degree of Birefringence in Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography (PS-OCT). **Afr. J. Biotechnol.** 7.
- Snyder, L.R., dan Kirkland, J.J. 1979. **Introduction to Modern Liquid Chromatography**. 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., pp. 17-250.
- Spínola, V., Mendes, B., Câmara, J.S., Castilho, P.C., 2013. Effect of Time and Temperature on Vitamin C Stability in Horticultural Extracts. UHPLC-PDA vs Iodometric Titration as Analytical Methods. **LWT - Food Sci. Technol.** 50, 489–495. doi:10.1016/j.lwt.2012.08.020.
- Tannenbaum, R., Vernor R. Young dan Michael C.Archer., 1985. Vitamin and Mineral, dalam Fennema (Ed.) **Food Chemistry**, Penerbit : Marcel Dekker, New York, hal 477.
- Thuraidah, A., Dairobi, A., others., 2015. Pengaruh Kalsium Klorida (CaCl<sub>2</sub>) dan Lama Penyimpanan Terhadap Kadar Vitamin C Anggur (*Vitisvinifera*). **Med. Lab. Technol.** J. 1, hal 61–71.
- Thurnham, D. I., Bender D. A., Scott J., dan Halsted C.H., 2000. Water Soluble Vitamins, dalam Human Nutritions and Dietatics (Garrow J. S., James W. P. T., and Ralph A., eds) hal 249-257, **Harcourt Publishers Limited**, United Kingdom.
- Telang, P., 2013. Vitamin C in Dermatology. **Indian Dermatol.** Online J. 4, hal 143. doi:10.4103/2229-5178.110593
- United States Pharmacopeial Convention., 2014. **The United States Pharmacopeia 37-National Formulary 32 (USP37-NF32)**. Edisi 37. Rockville USA : Unites States Pharmacopeial Convention Inc
- Ullah, S., Hussain, A., Ali, J., Khaliqurrehman., ullah, A., 2012. A Simple and Rapid HPLC Method for Analysis of Vitamin C in Local Packed Juices of Pakistan. **Middle-East Journal of Scientific Research** 12 (8), 1085-1091. doi:10.5829/idosi.mejsr.2012.12.8.6675.
- Wardani, L,A., 2012. **Validasi Metode Analisis dan Penentuan Kadar Vitamin C Pada Minuman Buah Kemasan dengan Spektrofotometer UV-Visible**. 6 Januari 2012.

- Wariyah, C., 2010. Vitamin C Retention and Acceptability of Orange (*Citrus nobilis* var. Microcarpa) Juice During Storage in Refrigerator. **Jurnal Agroindustri, Universitas Mercu Buana**. Vol 1 No 1, 24-30. ISSN : 2086-7719.
- Wade, L. G., 2003. **Organic Chemistry**. Upper Saddle River: Pearson Education. Hal 77-84.
- Yuwono, M., Indrayanto, G., 2005. Validation of Chromatographic Method of Analysis. **Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology**. Vol. 32, Hal. 243-259.